



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Droit et médicament

De la querelle du quinquina à la querelle de l'hydroxychloroquine, ou comment notre système de protection du médicament est mis à l'épreuve : une analyse historique, scientifique et juridique

From the cinchona dispute to the hydroxychloroquine dispute, or how our drug protection system is being tested: A historical, scientific and legal analysis

Mathieu Guerriaud ^{a,*,b}

^a Centre de recherche sur le droit des marchés et des investissements internationaux (Credimi) EA 7532 - LabEx LipSTIC, 7, boulevard Jeanne-d'Arc, 21079 Dijon cedex, France

^b UFR des sciences de santé, université de Bourgogne-Franche-Comté, 7, boulevard Jeanne-d'Arc, 21079 Dijon cedex, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Covid-19 (médicaments)
Recommandation temporaire d'utilisation
Médicaments (réglementation)
Prescription (réglementation)
Pharmacien (responsabilité)

Keywords:

Covid-19 (drugs)
Temporary recommendation for use (drugs)
Pharmacist (liability)
Prescription (drugs)

RÉSUMÉ

La querelle actuelle sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine, dans le cadre de la *coronavirus disease* 2019 (covid-19), trouve un écho dans une autre querelle, celle du quinquina, qui prit place au XVII^e siècle. Cet aparté historique est de nature à nous rappeler que les disputes scientifiques ont toujours existé, et il n'est donc pas étonnant que les propriétés de l'hydroxychloroquine soient sujettes à polémique. Cependant, les faits sont les faits : son efficacité est douteuse, alors que les risques sont certains. C'est pourquoi en France le Premier ministre a fait le choix d'encadrer sa prescription par un décret. Mais ce décret, bien que sûrement la seule option possible, soulève bien des problèmes.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The current dispute over the use of hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (covid-19) resonates with another dispute, that of cinchona, which took place in the 17th Century. This historical aside is a reminder that scientific disputes have always existed, so it is not surprising that the properties of hydroxychloroquine are subject to controversy. However, the facts are the facts: its effectiveness is doubtful, while the risks are certain. That is why in France the Prime Minister has chosen to regulate its prescription by decree. But this decree, although surely the only possible option, raises many problems.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La crise, que nous traversons en raison de la *coronavirus disease* 2019 (covid-19), met à l'épreuve notre système de soin, notre économie et notre mode de vie, mais il met aussi en cause l'environnement que nous avons créé pour encadrer et sécuriser le médicament. L'engouement pour l'hydroxychloroquine est-il justifié et ne serait-il pas en train de mettre à mal les dispositifs

de protection qui entourent le médicament et que nous avons construits patiemment année après année ?

Cette situation, où les chercheurs en médecine et en pharmacie s'affrontent médiatiquement, nous paraît inédite, or il n'en est rien : de tout temps, les chercheurs se sont opposés, y compris, et surtout, en temps de crise. Ainsi, au XVII^e siècle, ce remède, parent de l'hydroxychloroquine, le quinquina, fut déjà l'objet de vives attaques. Mais au regard des données scientifiques, peut-on dire que l'hydroxychloroquine est le quinquina d'aujourd'hui ? (2).

On constate également que les pouvoirs publics ont du mal à prendre position, freinés par la prudence scientifique d'un côté, et influencés par la pression médiatique et populaire de l'autre. C'est dans ce cadre qu'un décret est venu apporter un premier cadre à la prescription de l'hydroxychloroquine pour traiter la covid-19 (3).

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.meddro.2020.06.001>.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mathieu.guerriaud@u-bourgogne.fr

<https://doi.org/10.1016/j.meddro.2020.05.003>

1246-7391/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

2. De la querelle du quinquina à la querelle de l'hydroxychloroquine : une analyse historique et scientifique

Il y a un je-ne-sais-quoi de malicieux à rappeler que l'hydroxychloroquine découle de la quinine, elle-même extraite et isolée du quinquina qui connut, lui aussi, en son temps, une violente passe d'armes entre médecins, apothicaires et savants, connue sous le nom de querelle du quinquina (2.1).

Que l'hydroxychloroquine se trouve au cœur d'une joute, qui agite les scientifiques et les professionnels de santé, mais aussi le grand-public, n'est donc, finalement, pas surprenant. Nonobstant, on aurait pu penser qu'au XXI^e siècle, on s'appuierait plus sur des données et des résultats scientifiques factuels avant d'émettre des avis ; or, il n'en est rien et ainsi est née une seconde querelle, celle de l'hydroxychloroquine (B).

2.1. De la querelle du quinquina...

Au XVII^e siècle, l'écorce d'un arbre, le quinquina, a été importée du Nouveau Monde, plus exactement du Pérou. Défendue par les Modernes³, elle s'est répandue dans les officines françaises très rapidement en raison de ses formidables propriétés fébrifuges. Le quinquina a été affublé d'un certain nombre de surnoms. Un des plus connus est celui de « Poudre de la comtesse », car la légende raconte qu'il aurait été rapporté en Espagne par la comtesse de Cinchon (d'où son nom latin *Cinchona officinalis*), femme du vice-roi du Pérou. En réalité, ce sont les membres de la Compagnie de Jésus de Lima qui auraient découvert et rapporté l'écorce, ce qui donna le surnom de « Poudre des jésuites ». Enfin, la diffusion de la découverte du quinquina et de ses propriétés fébrifuges en Europe serait en partie due au cardinal Juan de Lugo, d'où un troisième surnom, celui de « Poudre du Cardinal ».

Mais, comme cette plante était inconnue des Anciens, et contredisait la théorie des humeurs, la faculté de médecine de Paris s'opposa violemment à son utilisation [1]. Ainsi, Gui Patin, doyen de la faculté de médecine de Paris, s'opposa violemment à l'utilisation de cette plante : « Cette poudre de Kinakina n'a par deçà aucun crédit. Les foux y ont couru, parce qu'on la vendoit bien cher : mais l'effet ayant manqué on s'en moque aujourd'hui » [2].

Selon Gui Patin, le quinquina ne pouvait agir sur la fièvre, car cette poudre était « chaude » et en conséquence ne pouvait guérir une fièvre tierce qui était aussi « chaude ». En effet, cela est contraire à la théorie hippocrato-galénique des humeurs. Selon ce dogme, il aurait fallu un purgatif pour soigner une fièvre, ce que le quinquina n'est pas.

Pourtant, le quinquina est bel et bien un excellent fébrifuge, n'en déplaise à Patin et son attachement aux théories des Anciens. En effet, la poudre des jésuites a soigné bon nombre de malades⁴ comme Louvois, la duchesse de Bourbon et le duc du Maine [3]. Mais la guérison la plus célèbre fut celle du Dauphin de France. Le Dauphin atteint de forte fièvre fut soigné par Fagon, qui, démuné, fit appel à un Anglais nommé Talbor, détenteur d'un remède miracle. Talbor guérit le Dauphin et Louis XIV acheta son secret et le divulga après la mort de l'Anglais : il s'agissait du quinquina [1].

Louis XIV, lui-même, utilisa, à de multiples reprises, le quinquina pour soigner les fièvres dues à sa fistule anale. Son médecin Daquin témoigna : « il commença l'usage du quinquina que j'avais préparé tout prêt pour l'occasion, avec une once d'écorce de la racine de

quina, bien pulvérisée, et mise en infusion dans une pinte de vin de Bourgogne » [4].

Le fait que le roi utilise le quinquina renforça fortement sa notoriété, et ainsi le pouvoir royal fit pencher la balance vers les remèdes des Modernes. Ainsi prit fin la querelle du quinquina !

2.2. [...] à la querelle de l'hydroxychloroquine

2.2.1. Historique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine

La chloroquine et l'hydroxychloroquine, quant à elles, sont des descendantes du quinquina. En effet, en 1820, Pelletier et Caven-
tous, deux pharmaciens français, ont isolé de l'écorce du quinquina (*Cinchona succubra rubiaceae*) les molécules ayant une activité antipyrétique et antimalarique, à savoir la cinchonine et la quinine.

Très utile, la quinine n'en est pas moins toxique, le risque étant de développer un cinchonisme : un syndrome caractérisé par des nausées, des vomissements, des céphalées, des acouphènes, des troubles auditifs, des étourdissements et des troubles visuels [5], mais aussi des manifestations allergiques, une anémie hémolytique et des troubles du rythme cardiaque (en France, à ce jour, elle reste disponible sur le marché, mais est très peu utilisée en raison de ce risque⁵).

Dès lors, les chercheurs de l'entre-deux-guerres de la société IG Farben⁶, notamment Hans Andersag, modifièrent la quinine et créèrent la classe des aminoquinoléines, notamment les 4-aminoquinoléines. Ils découvrirent ainsi la résochine et la son-
tochine. Cette dernière fut testée contre le paludisme en 1941 par des médecins français en Afrique du Nord, et fut renommée chloroquine [6]. Cette molécule fut massivement utilisée par les forces alliées durant la Seconde Guerre mondiale [7].

La molécule, bien que moins toxique que la quinine, n'est pas dénuée d'effets indésirables. En effet, on découvrit notamment qu'elle pouvait entraîner des rétinopathies irréversibles⁷, des réactions allergiques violentes, des dépressions, etc⁸. Les atteintes cardiaques sous chloroquine sont diverses [8] et peuvent se manifester par une insuffisance cardiaque (par hypertrophie cardiaque, donc irréversible) et par des troubles du rythme⁹. Mais, surtout, la chloroquine est devenue progressivement inefficace contre certaines formes de paludisme. En effet, en 1961, un cas de résistance à la chloroquine a été décrit pour la première fois [9]. La chloroquine est toujours commercialisée en France, sous le nom de Nivaquine^{®10}.

Devant cette toxicité, c'est l'hydroxychloroquine qui fut de plus en plus utilisée. En France, l'hydroxychloroquine est commercialisée sous le nom de Plaquenil^{®11}, mais n'est pas utilisée dans le traitement du paludisme. Cette molécule est un composé très proche de la chloroquine, mais huit fois moins toxique [8]. Toutefois, l'hydroxychloroquine est susceptible d'entraîner des hypoglycémies sévères et des troubles du rythme cardiaque à type

⁵ La quinine Renaudin injectable est réservée au traitement du paludisme, notamment des accès pernicieux et en cas de résistance à un antipaludique par voie orale.

⁶ Devint Bayer en 1952 pour le secteur pharmaceutique.

⁷ Les rétinopathies n'apparaissent que lors des traitements au long cours, dès lors, cet effet indésirable ne devrait pas advenir lors du traitement de la covid-19.

⁸ Parmi les effets indésirables très fréquents et fréquents, au total, on retrouve : des réactions allergiques graves (choc anaphylactique), des nausées, vomissements et diarrhées, des insomnies, des céphalées (maux de tête), des étourdissements, des troubles de la vision, un prurit (démangeaisons) et des éruptions cutanées diverses.

⁹ Bloc auriculoventriculaire par atteinte directe du système de conduction AV et augmentation du temps QT.

¹⁰ Pour le traitement curatif et préventif du paludisme, et pour la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique.

¹¹ Pour la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux.

³ Les partisans d'une médecine chimique (iatrochimique) et qui s'opposent aux Anciens qui, eux, appliquent à la lettre les préceptes des maîtres de l'Antiquité, à l'instar de la théorie des humeurs.

⁴ Le paludisme sévissait en France à cette époque, car le territoire était recouvert de marécages.

d'allongement du QT¹², pouvant mettre en jeu le pronostic vital¹³. Ces données sont confirmées et semblent aggravées dans le cadre du traitement de la covid-19 : la posologie bien plus élevée que celle prévue par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et la maladie elle-même semblent être les causes de cette aggravation des effets indésirables.

C'est, en effet, ce qui ressort d'une enquête de pharmacovigilance diligentée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : on compte 43 cas d'effets indésirables cardiaques¹⁴ avec l'hydroxychloroquine, seule ou en association (notamment avec l'azithromycine), dont notamment quatre décès. L'ANSM conclut ainsi que « les risques, notamment cardio-vasculaires, associés à ces traitements sont bien présents et potentiellement augmentés chez les malades de la covid-19 » [10].

Il est, néanmoins, possible de prévenir les risques cardiaques par la réalisation d'un ionogramme, afin de surveiller la kaliémie, ainsi que d'un électrocardiogramme de référence pour estimer l'intervalle QTc chez les personnes recevant un traitement (si l'intervalle QTc est nettement prolongé, l'hydroxychloroquine seule ou en combinaison doit être évitée). Cependant, en situation de pandémie, le recours massif à l'électrocardiogramme en cabinet libéral, avec les mesures d'hygiène et de désinfection adéquates, semble complexe à mettre en œuvre, voire impossible [11–13].

La chloroquine, mais surtout l'hydroxychloroquine, ont connu, en 2020, le même destin que leur parente, la quinine, puisqu'elles se sont retrouvées au cœur d'une nouvelle querelle, à l'instar de la querelle du quinquina.

2.2.2. Factuellement et scientifiquement, que sait-on sur son/leur efficacité ?

Depuis les années 1960, on sait que la chloroquine a une activité antivirale *in vitro* [14], et qu'elle a aussi ces propriétés sur le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) [15], maladie survenue en 2003¹⁵.

Mais lors du passage à l'homme, lors des essais *in vivo*, l'activité antivirale s'est révélée modeste [16]¹⁶ et parfois le médicament aggrave la maladie, comme ce fut le cas lors d'un essai clinique à la Réunion sur le virus du Chikungunya [17].

L'explication des résultats nuancés pourrait résider dans le fait que la chloroquine a un double effet :

- un effet bénéfique réduisant l'infection virale, en empêchant le virus de rentrer dans les cellules ;
- mais probablement aussi un effet néfaste sur la réponse immunitaire antivirale.

Le tout est de savoir, chez l'humain et avec le virus responsable de la covid-19¹⁷, de quel côté va pencher la balance : du côté bénéfique ou du côté néfaste ?

Une étude chinoise, publiée au début du mois de mars 2020, a documenté l'activité *in vitro* de l'hydroxychloroquine sur le virus

¹² En outre, notons que la covid-19 provoque, en elle-même, des atteintes cardiaques, ce qui pourrait contre-indiquer l'hydroxychloroquine.

¹³ Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhées et vomissements), des maux de tête, une vision floue et des éruptions cutanées.

¹⁴ Ils sont classés en trois catégories : sept cas de mort subite, dont trois « récupérées » par choc électrique externe, ce qui fait donc quatre décès. Une dizaine de troubles du rythme électrocardiographiques ou symptômes cardiaques les évoquant comme des syncopes. Des troubles de la conduction, dont l'allongement de l'intervalle QT, d'évolution favorable après arrêt du traitement.

¹⁵ Le SRAS est une maladie due à un coronavirus SARS-CoV-1 très proche du virus circulant actuellement, le SARS-CoV-2.

¹⁶ La chloroquine a montré une certaine efficacité dans la réduction de la charge virale de patients atteints du virus de l'hépatite C.

¹⁷ Le SARS-CoV-2

severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [18], un essai chinois sur 100 patients [19] et un essai français à Marseille, sur une vingtaine de patients, semblent montrer des résultats encourageants. Il faudra, cependant, attendre les résultats définitifs des essais Discovery, Covidoc ou encore Hycovid en cours. Cela sera sûrement le dénouement de la querelle de l'hydroxychloroquine.

Les Modernes d'autrefois défendaient l'usage du quinquina et les Anciens celle du clystère et de la saignée. Nous verrons bientôt qui seront les Modernes et les Anciens d'aujourd'hui :

- les Anciens sont-ils ceux qui croient en l'hydroxychloroquine ? ;
- ou alors, est-ce que les Anciens sont ceux qui ne veulent pas voir que l'hydroxychloroquine peut avoir des propriétés au-delà de celles déjà décrites ? ;
- et les Modernes, sont-ils ceux qui sont sortis des sentiers battus pour tester un vieux médicament dans une indication nouvelle ? ;
- ou sont-ils ceux qui préfèrent tester un antiviral plus spécifique des cibles du virus ?

On peut désormais se poser la question : le décret du gouvernement du 23 mars 2020¹⁸ permettant, même de façon très restreinte, d'utiliser l'hydroxychloroquine serait-il un appui désignant les Modernes, à l'instar de l'appui du pouvoir royal au quinquina ? Ou au contraire, en limitant la prescription en ville, un désaveu ? Il s'agit plutôt d'une solution tentant de concilier les deux points de vue, mais qui dans les faits déçoit tout le monde.

3. La réponse du gouvernement à cette querelle, un décret : une analyse éthicojuridique

Le décret du 23 mars 2020 dispose dans son article 12-2 :

« Par dérogation à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique, l'hydroxychloroquine [...] peuvent être prescrits, dispensés et administrés sous la responsabilité d'un médecin aux patients atteints par la covid-19, dans les établissements de santé qui les prennent en charge, ainsi que, pour la poursuite de leur traitement si leur état le permet et sur autorisation du prescripteur initial, à domicile. Ces prescriptions interviennent, après décision collégiale, dans le respect des recommandations du Haut Conseil de la santé publique et, en particulier, de l'indication pour les patients atteints de pneumonie oxygène-requérante ou d'une défaillance d'organe. »

En retirant la possibilité aux praticiens de ville de prescrire l'hydroxychloroquine hors AMM, le gouvernement souhaite protéger les patients d'une thérapeutique pas assez éprouvée, mais aussi préserver les prescripteurs d'un dilemme éthique (3.1).

Pourtant, en permettant sa prescription en milieu hospitalier, il s'en remet aux mains des spécialistes et laisse ainsi entendre que cette molécule pourrait avoir un effet bénéfique. Il y a là un véritable paradoxe à empêcher une prescription, tout en reconnaissant qu'elle pourrait être justifiée. Les raisons de ce paradoxe et le dilemme éthique peuvent-ils être clarifiés par le cadre juridique posé par le décret ? En outre, la question que beaucoup se sont posées est la suivante : pourquoi ne pas avoir fait une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ? (3.2).

¹⁸ Décret n° 2020-293 du 23 mars complété par le décret n° 2020-337 du 26 mars.

3.1. Un décret pour protéger les patients et pour empêcher le « hors AMM » en ville

3.1.1. Une entrave à la liberté de prescription ?

Le décret n° 2020-293 du 23 mars, complété par le décret n° 2020-337 du 26 mars, limite la prescription de l'hydroxychloroquine.

Cette disposition s'oppose donc au principe de liberté de prescription des médecins. Cette liberté est prévue à l'article R4127-8 du Code de la santé publique et réitérée à l'article L162-2 du Code de la sécurité sociale. Celle-ci permet, en principe, au médecin de choisir la thérapeutique la plus adaptée pour son patient. Cette liberté permet, notamment, au médecin de réaliser des prescriptions hors AMM lorsque cela est justifié^{19,20}.

Cependant, cette liberté de prescription n'a jamais été totale ; elle a été, en effet, au fil du temps, encadrée par diverses dispositions.

Premièrement, le Code de la santé publique (CSP), dans son article R4127-8, prévoit que cette liberté se fait « dans les limites fixées par la loi ». Par exemple, un médecin ne peut prescrire une préparation interdite par la loi (comme les préparations visées dans la loi Talon²¹), ou, dans le cas d'espèce, un décret vient limiter sa possibilité de prescrire de l'hydroxychloroquine. Il n'y a donc rien de nouveau dans cette interdiction.

Deuxièmement, le prescripteur, même en l'absence de ce décret, ne devrait pas prescrire de l'hydroxychloroquine dans l'indication de la covid-19. En effet, l'article R4127-39 du CSP énonce que « Les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé ». En outre, l'article R4127-8 prévoit que la prescription doit se faire compte tenu des données acquises de la science, ce qui est renforcé par l'article L5121-12-1 du CSP. Ce texte, quant à lui, prévoit que, dans le cas où le médecin souhaiterait faire une prescription « hors AMM », celle-ci ne peut se faire que « sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient ».

Il faut donc que le remède, d'une part, ne soit pas « illusoire ou insuffisamment éprouvé », et, d'autre part, que son utilisation soit « indispensable, au regard des données acquises de la science ». En l'état, à l'heure où cet article est rédigé, ce remède ne fait pas l'objet d'un consensus, n'est pas éprouvé dans le cadre de la covid-19, et nous ne disposons pas de données scientifiques qualifiables de « données acquises de la science ». En effet, un communiqué conjoint de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie nationale de pharmacie explique : « au vu des données actuelles de la science [...] la démonstration de l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine n'est pas faite à ce jour » [20].

¹⁹ Rappelons qu'une prescription hors AMM, en soi, n'est pas illégale et ne saurait, à elle seule, caractériser une faute disciplinaire, comme l'a rappelé le Conseil d'État (CE, 19 juillet 2011, n° 334 546). L'utilisation de la prescription hors AMM est fréquente en pédiatrie, par exemple, en l'absence de spécialités pharmaceutiques adaptées.

²⁰ L'article L5121-12-1 du CSP rappelle que le prescripteur doit informer le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son AMM, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et porte sur l'ordonnance la mention : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ». Il faut, en outre, préciser que le médicament prescrit hors AMM (excepté en cas de RTU) ne peut faire l'objet d'un remboursement, comme le mentionne l'article L162-4 du Code de la sécurité sociale. Pour aller plus loin, se reporter au rapport conjoint des académies nationales de médecine et de pharmacie : « Les prescriptions médicamenteuses hors AMM en France. Une clarification est indispensable » : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/11/Rapport-Hors-AMM-pour-ANM-vs-26-11-18.pdf>.

²¹ Loi n° 80-512 du 7 juillet 1980.

De même, le Haut Conseil de la santé publique, dans un avis en date du 5 mars 2020, rappelle : « il n'existe actuellement pas de données permettant d'envisager l'utilisation hors protocole de l'hydroxychloroquine en prophylaxie de la covid-19. En raison des très fortes réserves sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine liées au très faible niveau de preuve, tous les moyens nécessaires doivent être mobilisés pour la réalisation d'essai démonstratif ». D'ailleurs, les pratiques non conformes aux données acquises de la science peuvent constituer une faute pour le médecin²², même si ce dernier peut se prévaloir de recommandations émises postérieurement aux faits qui lui sont reprochés²³.

Troisièmement, le médecin doit s'interdire de faire courir au patient un risque injustifié, comme cela est souligné dans l'article R4127-40 du CSP. Or, si nous venons de voir que l'efficacité de l'hydroxychloroquine n'était pas démontrée pour traiter la covid-19, les effets indésirables du médicament, eux, ont été démontrés lors d'essais cliniques. Et grâce à la pharmacovigilance, on sait qu'ils sont même amplifiés dans le cadre du traitement de la covid-19.

Ces derniers éléments, interdisant la prescription d'un remède illusoire et interdisant de faire courir un risque injustifié à un patient, trouvent un corollaire du côté du droit des patients qui, selon l'article L1110-5 du CSP, doivent bénéficier « de thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue » ; cela est consacré par la jurisprudence de la Cour de cassation : « le principe de liberté de prescription ne trouve à s'appliquer que dans le respect du droit de toute personne de recevoir les soins les plus appropriés à son âge et à son état, conformes aux données acquises de la science et ne lui faisant pas courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté »²⁴.

Ainsi, l'interdiction du hors AMM concernant l'utilisation de l'hydroxychloroquine, limitant la liberté de prescription des médecins de ville, est pleinement justifiée du point de vue juridique, car le bénéfice d'une telle prescription n'est pas démontré, alors que le risque lui est réel (voir en ce sens la partie 2. sur la majoration de la gravité des effets indésirables, due à l'augmentation de la posologie et en raison de la maladie elle-même)²⁵.

Or, devant la pression des patients, et du fait de sa propre humanité, le prescripteur aurait pu être tenté de faire une telle prescription. Il s'agit là, d'un véritable problème juridicoéthique.

3.1.2. Un effort normatif pour protéger les professionnels de santé d'un choix éthique difficile

Il est indéniable que les données de la science, à l'heure de la rédaction du décret, ne vont pas dans le sens de la prescription de l'hydroxychloroquine, la démonstration de son efficacité n'étant pas faite et la démonstration de ces effets indésirables ayant été faite plusieurs décennies avant. Ainsi, comme le dit la formule consacrée dans le milieu pharmaceutique : la balance bénéfices-risques n'est pas favorable.

Dès lors, ce texte essaye, tant bien que mal, en limitant la prescription d'hydroxychloroquine, de desserrer un nœud gordien. En effet, un profond dilemme éthique parcourt le corps médical : un même professionnel de santé peut se retrouver partagé entre un rationnel scientifique, lui commandant de ne pas utiliser l'hydroxychloroquine, et une injonction humaine, voire humaniste, qui consiste, en l'absence d'alternative, à traiter le patient dans l'espoir d'un résultat en maîtrisant le risque d'effet indésirable.

²² Cass. 1^{re} civ., 6 juin 2000, n° 98-19.295 et Cass. 1^{re} civ., 13 juill. 2016, n° 15-20.268.

²³ Cass. 1^{re} civ., 5 avr. 2018, n° 17-15.620.

²⁴ Civ. 1^{re}, 14 octobre 2010, 09-68471.

²⁵ Notons, en outre, que l'augmentation des prescriptions d'hydroxychloroquine aurait sûrement privé les patients souffrant des pathologies indiquées dans le Résumé des caractéristiques des produits (RCP), à savoir les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux.

Ainsi, le texte a finalement le mérite d'éviter le dilemme au généraliste puisqu'il lui impose un choix : on ne traite pas, car la balance bénéfices-risques est défavorable. Il s'agit du choix de la raison sur celui du cœur. Cependant, en retirant la possibilité à un généraliste de prescrire l'hydroxychloroquine – retrait justifié, c'est incontestable – l'exécutif a privé le patient de bien plus qu'un traitement, il l'a privé d'une perspective de guérison, voire de survie ; or, il n'y a rien de pire pour un patient, et ses soignants. C'est le même choix douloureux auquel furent confrontés les médecins du XVII^e siècle quand on leur refusait l'utilisation du quinquina, ce remède pouvant sauver des vies.

3.2. Le décret, une bonne solution ?

Rappelons que le gouvernement est fondé à prendre le décret précité, aux termes de l'article L. 3131-15 du code de la santé publique, applicable, en vertu de l'article 4 de la loi n° 2020-290 du 23 mars 2020. Mais, ce décret ne satisfait ni ceux qui promeuvent l'utilisation de l'hydroxychloroquine ni ses détracteurs. En effet, pour ceux qui promeuvent l'utilisation de l'hydroxychloroquine, le décret permet son utilisation chez des patients très lourdement atteints, c'est-à-dire à un moment de l'histoire clinique qui serait tardif. Or, les tenants de l'hydroxychloroquine défendent qu'elle serait efficace au moment de l'apparition des premiers symptômes pour faire chuter la charge virale, soit 8 à 10 jours avant l'atteinte grave, c'est-à-dire avant ce que permet le décret. Pour ceux qui militent contre, en revanche, le gouvernement semble dire à demi-mot qu'elle pourrait fonctionner ce qui ne leur est pas tolérable.

3.2.1. Cependant, pourquoi avoir utilisé un décret et non pas une recommandation temporaire d'utilisation ?

Rappelons, tout d'abord, qu'il n'est pas possible de demander une autorisation temporaire d'utilisation, puisque l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ne peut être accordée que pour un produit qui n'a pas encore d'AMM [21]²⁶. Dans le cas où un produit dispose déjà d'une AMM, mais dont on souhaite avoir un usage dans une autre indication, il est nécessaire d'utiliser la RTU²⁷. Cette disposition a été créée par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 et son décret d'application n° 2012-742 du 9 mai 2012. En effet, à la suite de l'affaire dite du Médiateur[®] et de sa prescription massive hors AMM, il a été décidé de créer ce nouveau dispositif tendant à encadrer certains usages hors AMM importants. Les dispositions concernant les RTU sont désormais codifiées à l'article L5121-12-1 et aux articles R5121-76-1 et suivants.

Mais, même si le Premier ministre pouvait prendre ce décret, pourquoi n'a-t-il pas saisi l'ANSM pour utiliser un outil déjà existant

²⁶ Guerriaud M. : « Les autorisations temporaires d'utilisation ou ATU sont basées sur le concept d'usage compassionnel des médicaments. Ce concept existait, sans base légale, depuis les années 1950, il permettait d'importer des médicaments rares ne disposant pas de visa (ou d'AMM) en France. Plus tard, un début de légalisation est rendu possible par l'arrêté du 22 octobre 1973 et la circulaire du 1^{er} juillet 1982. Dans les années 1980, le sida fait son apparition en France qui, à travers la loi du 8 décembre 1992 et ses décrets d'applications parus en 1994, entend mettre à disposition des médicaments contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) non encore complètement évalués, mais qui présentaient un potentiel à sauver des vies tel que l'on pouvait déroger à l'AMM. Aujourd'hui, l'ANSM peut délivrer, dans certains cas particuliers, ces ATU en l'absence d'AMM. Les médicaments concernés par les ATU doivent servir selon l'article L5121-12 du Code de la santé publique : « à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ». Il faut, en outre, que l'efficacité et la sécurité de ces médicaments soient fortement présumées. Il existe deux catégories distinctes d'ATU : l'ATU dite nominative et l'ATU dite de cohorte. » [21].

²⁷ Alors que l'ATU permet un accès à un médicament qui n'a pas encore d'AMM (dans l'attente de la fin des essais cliniques), la RTU ajoute une nouvelle indication à un médicament qui a déjà une AMM (dans l'attente d'essais cliniques validant cette nouvelle indication).

et pensé pour cette utilisation : la RTU ? C'est en ce sens que le Conseil d'État a été saisi et a répondu dans une ordonnance du 28 mars 2020, en précisant pourquoi la RTU ne pouvait être utilisée²⁸.

Les requérants soutenaient qu'en s'abstenant de saisir l'ANSM pour instaurer une RTU, et en passant par la voie du décret à la place, le gouvernement méconnaissait les risques courus par les patients²⁹.

Sur la mise en place d'une RTU, le Conseil d'État, statuant en référé, rappelle que les études disponibles, à l'heure où nous écrivons ces lignes, souffrent d'insuffisances méthodologiques. Aucune étude ne permet de conclure à l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine. Le Conseil d'État, au regard de l'incertitude sur la santé et de la parution du décret, rejette les demandes des requérants et indique que la décision du gouvernement ne porte pas manifestement atteinte aux droits fondamentaux. En ce sens, le Conseil d'État fait un constat identique au nôtre, et qui rejoint la non-possibilité de prescription hors AMM : il n'y a pas de données acquises de la science.

Ainsi, bien que séduisante de prime abord, la solution de la RTU ne pouvait être envisagée. Il s'agit, certes, d'un outil déjà existant et déjà utilisé, cependant, la prescription de l'hydroxychloroquine pour la covid-19 ne rentre pas dans les conditions d'utilisation d'une RTU, qui nécessite des données cliniquement significatives et un début de consensus³⁰.

4. Conclusion

Cette querelle autour de l'hydroxychloroquine, qui trouve ses racines ou tout du moins un écho dans une querelle du XVII^e siècle, celle du quinquina, montre que les scientifiques et professionnels de santé s'affrontent toujours sur la pertinence de thérapeutiques en cas d'épidémie. Elle montre également que les réponses ne satisfont que rarement toutes les parties prenantes. Dans le cas d'espèce, l'hydroxychloroquine, en l'état, ne peut prétendre être le quinquina d'hier, et donc en raison des risques que représente sa prescription, ne peut être utilisée librement hors AMM ni faire l'objet d'une RTU.

Le décret était donc la seule issue possible, cependant, il manque probablement d'ingéniosité. Notre pays n'a pas connu de crise sanitaire majeure à type d'épidémie depuis l'apparition du VIH ; or, à cette époque, le pouvoir législatif avait su faire preuve d'imagination pour contourner les « mécanismes de routine » d'encadrement et de surveillance du médicament. En effet, il avait créé les prémices des ATU précitées. Il ne s'agit pas de faire-fi des mesures d'encadrements et de surveillance, mais de savoir comment donner de la souplesse dans une machinerie administrative, ô combien complexe. Certes, l'ANSM a mis en place un système d'essais cliniques rapides dit « fast track », mais le pouvoir exécutif et le pouvoir législatif, auraient certainement pu proposer d'autres solutions.

Néanmoins, ce décret a le mérite de clarifier le droit en empêchant la prescription de l'hydroxychloroquine en ville, et en ce sens, le texte veut assurer la protection des patients. Mais, ce faisant,

²⁸ CE, ord., 28 mars 2020, req. n° 439693.

²⁹ « Les dispositions du décret du 25 mars 2020 et l'abstention du gouvernement à saisir l'ANSM d'une demande d'élaboration d'une recommandation temporaire d'utilisation sont manifestement disproportionnées au regard des risques courus par les patients et, pour les premières, inappropriées aux circonstances de temps et de lieu mentionnées par l'article L. 3131-1 du code de la santé publique ».

³⁰ Pour mémoire, la première RTU prise par l'ANSM fut celle concernant le baclofène : son AMM prévoit qu'il est indiqué dans les contractures spastiques, notamment en cas de sclérose en plaques. Il obtient en 2014 une RTU dans en première intention le traitement de l'alcoolisme après la mise en place d'essais cliniques en ce sens.

il déçoit patients et prescripteurs, puisqu'il les prive d'un espoir, peut-être fallacieux, mais un espoir tout de même.

Il s'agit donc, hélas, de l'illustration des limites de ce que la norme peut apporter dans le champ de la médecine et de la pharmacie.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur a été consultant pour Ipsen et pour P&G Health.

Remerciements

L'auteur adresse ses remerciements Isabelle Moine-Dupuis du CREDIMI pour son aide dans la rédaction de cet article.

Ce travail a été soutenu par des subventions de l'Agence Nationale de la Recherche (Labex LipSTIC, ANR-11-LABX-0021), la Région Bourgogne Franche-Comté et le Fonds Européen de Développement Régional.

Références

- [1] Lafont O. La Pharmacie, des origines à la loi de Germinal an XI. In: Kahn A, Brohard Y, editors. Une histoire de la médecine. Remèdes, onguents, poisons. Paris: Editions de la Martinière; 2012.
- [2] Patin G. Lettres choisies de feu Mr Guy Patin. . . dans lesquelles sont contenuës plusieurs particularités historiques, sur la vie et la mort des sçavans de ce siècle, sur leurs écrits & plusieurs autres choses curieuses depuis l'an 1645 jusqu'en 1672. Augmentées de plus de 300 lettres dans cette dernière édition ; et divisées en trois volumes. Chez Jean Petit; 1692.
- [3] Perez S. Louis XIV et le quinquina. *Vesalius* 2003;9(2):25–30.
- [4] Perez S. La santé de Louis XIV : une biohistoire du Roi-Soleil. Cézeyrieu: Champ Vallon; 2007.
- [5] Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007;297(20):2264–77.
- [6] Sherman I. Advances in parasitology. Reflections on a century of malaria biochemistry. Londres: Elsevier Science; 2011.
- [7] Eldridge BF, Edman JD. Medical entomology. A textbook on public health and veterinary problems caused by arthropods. Dordrecht: Springer; 2012.
- [8] Tonnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy – a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013;35(3):434–42.
- [9] Moore DV, Lanier JE. Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Am J Trop Med Hyg* 1961;10(1) (1961).
- [10] Anon. Point d'information de l'ANSM du 10 avril 2020: médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19 : une surveillance renforcée des effets indésirables. Saint-Denis: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2020.
- [11] Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, et al. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2020;20(3):117–20.
- [12] Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc* 2020;95(6):1213–21.
- [13] Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, et al. Guidance on minimizing risk of drug-induced ventricular arrhythmia during treatment of COVID-19: a statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.003>.
- [14] Inglot AD. Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Virol* 1969;4(2):203–14.
- [15] Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323(1):264–8.
- [16] Peymani P, Yeganeh B, Sabour S, Geramidazeh B, Fattahi MR, Keyvani H, et al. New use of an old drug: chloroquine reduces viral and ALT levels in HCV non-responders (a randomized, triple-blind, placebo-controlled pilot trial). *Can J Physiol Pharmacol* 2016;94(6):613–9.
- [17] Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, et al. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing Chikungunya virus infection. *Viruses* 2018;10(5):268.
- [18] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>, [ciaa237](http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237).
- [19] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of covid-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14(1):72–3.
- [20] Anon. Communiqué des académies nationales de médecine et de pharmacie sur les traitements à base d'hydroxychloroquine 26 mars 2020. Paris: Académie nationale de médecine, Académie nationale de pharmacie; 2020.
- [21] Guerriaud M. Droit pharmaceutique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.